

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年3月18日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/022538 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/08, A61K 31/404,
9/20, 9/48, 4/702, 45/00, A61P 13/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011345

(22) 国際出願日: 2003年9月5日 (05.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-262157 2002年9月6日 (06.09.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1-9 番 4-8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 森 栄治 (TSURU, Eiji) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字松原 4-3-6-5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 戸田 道雄 (TODA, Michio) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字松原 4-3-6-5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 平田 一演 (HIRATA, Kazuma)

[JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字松原 4-3-6-5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

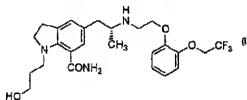
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). ユーロパ 特許 (AT, AZ, BY, BG, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI 特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

添付公開書類:
— 国策調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTAL FOR ORAL SOLID DRUG AND ORAL SOLID DRUG FOR DYSURIA TREATMENT CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 経口用固形医薬用結晶およびそれを含む排尿障害治療用経口用固形医薬

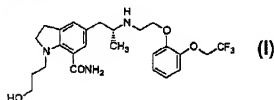
(57) Abstract: A crystal for oral solid drug comprised of indoline compound (KMD-3213) which exerts α_1 -adrenaline receptor shielding activity, is useful as a therapeutic agent for dysuria and is represented by the formula: (I) wherein in the powder X-ray diffraction pattern, the compound is characterized by main peaks of $5.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ and $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ as 2θ . There is further provided an oral solid drug for dysuria treatment containing the crystal as an active ingredient.

/ 続葉有 /



(57) 要約:

本発明は、 α_1 -アドレナリン受容体遮断作用を有し、排尿障害治療剤として有用な、式



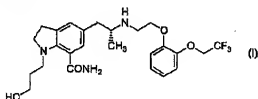
で表されるインドリン化合物（KMD-3213）であって、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ が $5.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ および $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ の主要ピークにより特徴づけられる経口用固形医薬用結晶およびそれを有効成分として含有する排尿障害治療用経口用固形医薬に関するものである。

明細書

経口用固形医薬用結晶およびそれを含む排尿障害治療用経口用固形医薬

5 技術分野

本発明は経口用固形医薬用結晶に関するものである。詳しくは、 α_1 -アドレナリン受容体（以下、 α_1 -ARという）遮断作用を有し、排尿障害治療剤として有用な、式



- 10 で表されるインドリン化合物（以下、KMD-3213という）の経口用固形医薬用結晶およびそれを有効成分として含有する排尿障害治療用経口用固形医薬に関するものである。

本発明はまた、活性成分としてKMD-3213の経口用固形医薬用結晶と、KMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻

- 15 害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を含有する排尿障害治療用の経口用固形医薬に関するものである。

本発明はさらに、活性成分としてKMD-3213の経口用固形医薬用結晶を含む医薬とKMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステ

20 ーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせる排尿障害治療用医薬に関するものである。

背景技術

本発明の排尿障害治療用経口用固形医薬に活性成分として含有されるKMD-3213は、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として極めて有用な化合物であることが知られているが、具体的な製造方法の詳細および精製方法は報告されていない。さらに、KMD-3213の物性については、IR（赤外線吸収スペクトル）、比旋光度およびNMR（核磁気共鳴スペクトル）の各データが報告されているだけで性状さえも示されておらず、結晶多形については全く報告されていない。（下記文献1参照）

- すなわち、これまで、KMD-3213の結晶多形については、具体的な製造方法も報告されておらず、どのような結晶形が存在するのか、どのようにして製造することができるのか、どのような特性を有するのか等について、報告も示唆もされていない。

- また一方、KMD-3213またはその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの薬理学的に許容される溶媒和物を活性成分として含有する医薬品組成物については、KMD-3213を包含する一般式で表される化合物全体を対象とする一般的な記載として、剤型が例示され、一般の製剤学的手法で調製できると記載されているだけである（例えば、下記文献1参照）。あるいはまた、KMD-3213を含む α_1 -AR遮断薬を有効成分として含有する下部尿路症治療剤の医薬品組成物についての一般的な記載の中で、経口固形製剤の剤型が例示され、医薬品添加物の例示と共に、好適な製剤は持続放出手型の徐放性製剤とした上で、公知方法によって製造できると記載されているだけである（例えば、下記文献2参照）。

- すなわち、これまで、本発明のようなKMD-3213の固形医薬用として好適な結晶形についても、さらに、それを含む排尿障害治療用経口用固形医薬についても、全く報告されておらず、示唆もされていない。

文献1：特開平6-220015号公報

文献2：特開2001-288115号公報

発明の開示

本発明は、血圧に対する影響が少なく、排尿障害治療剤として極めて有用な KMD-3213 の経口用固形医薬として好適な結晶形およびそれを含む排尿

5 障害治療用経口用固形医薬を提供するものである。

本発明はまた、活性成分として KMD-3213 と、KMD-3213 以外の α_1 -AR 遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬

10 の群から選ばれる少なくとも 1 種を含有する排尿障害治療用の経口用固形医薬を提供するものである。

本発明はさらに、活性成分として KMD-3213 の経口用固形医薬用結晶を含む医薬と KMD-3213 以外の α_1 -AR 遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも 1 種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせる排尿障害治療用医薬を提供するもの

15 である。

図面の簡単な説明

第 1 図は、 α 型 KMD-3213 結晶の粉末 X 線回折パターンを示す図である。縦軸は強度 (Kcps) を、横軸は 2θ ($^\circ$) を示す。

20

第 2 図は、 β 型 KMD-3213 結晶の粉末 X 線回折パターンを示す図である。縦軸は強度 (Kcps) を、横軸は 2θ ($^\circ$) を示す。

第 3 図は、 γ 型 KMD-3213 結晶の粉末 X 線回折パターンを示す図である。縦軸は強度 (Kcps) を、横軸は 2θ ($^\circ$) を示す。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、排尿障害治療剤として極めて有用な KMD-3213 を有効成分として含有する排尿障害治療用経口用固形医薬を開発するに当たり、経口

用固形医薬に好適な結晶形を見出すべく、KMD-3213について鋭意研究を行い、経口用固形医薬に用いるに好適な新規な結晶形を見出し、本発明を成すに至った。

- 治療用医薬は、常に一定した作用効果を発揮することが必須であるが、その
- 5 ためには先ず活性成分の実質的な含有量が一定でなければならない。そして、活性成分の実質的な含有量を一定にする上において、安定性ととともに、結晶溶媒または付着溶媒等の残留溶媒の量も重要である。また、経口用固形医薬の場合、活性成分の溶解性や比容積等も重要な因子となる。

- 一般的に非晶質形の場合溶解性は向上するものの、安定性が悪く、また比容
- 10 積が一定になりにくく、溶媒が付着しやすく、吸湿しやすいなどの性質を有することが多く、経口用固形医薬に使用するには不適である場合が多い。一方、結晶の場合は溶解性が低下する傾向があるが、安定性が高く、賦形剤等との配合変化若しくは経時変化を受けにくい。また吸湿性が低く、比容積も一定になりやすいので含有量の調整が容易である。従って、経口用固形医薬の場合、溶
- 15 解性に問題がない限り、活性成分は結晶の方が好ましい。

- また、化合物によっては結晶形の異なる複数の結晶形、すなわち結晶多形が存在することがあり、結晶形の相違によって溶解性や安定性が異なり、吸収性や体内動態に影響することもあるため、医薬の活性成分については、結晶多形が存在する場合はその特性を確認することが求められている。
- 20 本発明者らは、上記文献1記載のインドリン化合物の中で最も排尿障害治療剤として有用なKMD-3213の結晶多形について鋭意研究を行った結果、少なくとも3種の結晶形が存在し、その中の1種が経口用固形医薬に用いるに特に好適であることを見出した。

- すなわち、KMD-3213には少なくとも第1図～第3図の粉末X線回折
- 25 パターンに示されるとおりの3種の結晶形が存在する。具体的には、(1)、 2θ が $5.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ および $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ の主要ピークにより特徴づけられる結

晶（以下 α 型結晶という）、（2）、 2θ が $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ および $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ の主要ピークにより特徴づけられる結晶（以下 β 型結晶という）および（3）、 2θ が $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ および $23.7^\circ \pm 0.2^\circ$ の主要ピークにより特徴づけられる結晶（以下 γ 型結晶という）の3種の結晶形が存在することを見出した。これらの結晶多形は以下のようにして製造することができる。

α 型結晶は、粗結晶を適量の酢酸エチル、ギ酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン・アセトニトリル（1：1）混合溶媒などに、好ましくは酢酸エチルに加温下に溶解し、室温下に放置して、徐々に結晶を析出させることにより製造することができる。

β 型結晶は、粗結晶を適量のメタノールに加温下に溶解した後、貧溶媒の石油エーテルを加え、激しく振とうして、強制的に且つ急激に結晶を析出させることにより製造することができる。また、エタノールまたは1-プロパノールに溶解し、急激に冷却することなどによっても製造することができる。

γ 型結晶は、粗結晶を適量のトルエン、アセトニトリル・トルエン（1：4）混合溶媒または酢酸エチル・トルエン（1：19）混合溶媒などに、好ましくはトルエンに加温下に溶解し、室温下に放置して、徐々に結晶を析出させることにより製造することができる。また、2-プロパノールに溶解し、これに適量のトルエンを加えて結晶を析出させることによっても製造することができる。

上記のようにして製造した各結晶形についてその安定性および吸湿性を試験した結果、上記結晶形は、吸湿性については、結晶をジオキサンに溶解、凍結乾燥して得た非晶質形に比べ3種とも良好であり、特に優劣はないことを確認した。さらに、安定性についても3種とも大差はないものの、外観において、 α 型結晶が白色で、しかも殆ど着色も認められず最も安定であり、従って、 α 型結晶が、吸湿性および安定性の点で経口用固形医薬用結晶として特に優れて

いることを見出した。

さらに、上記KMD-3213の各結晶形の中で、 β 型結晶は、上記のように加温溶液に貧溶媒を加えて、強制的に且つ急激に結晶を析出させて製造するものであるため、工業的に製造する場合の装置が大きくなり、また、一定した

5 結晶を得ることが比較的困難と予想されるなど、工業的製造の面で問題点がある。また、エタノールまたは1-プロパノールに溶解し、急激に冷却する方法の場合、冷却速度、温度および攪拌の度合いなどにより異なる結晶形が混入し、収率および純度が一定になりにくいという問題がある。

また、 γ 型結晶は、通常の再結晶法に従い、加温溶液を冷却して、非強制的

10 に、徐々に結晶を析出させて製造するため、工業的に製造する場合の装置も小さくすみ、また、溶媒量、加熱温度、冷却温度および冷却速度等を調整することにより、一定の結晶を製造することが容易であり、工業的製造の面で問題点はない。しかしながら、この γ 型結晶は、再結晶溶媒がトルエンまたはトルエンを主体とする混合溶媒であり、トルエンは高沸点であるため、該溶媒の

15 除去に手間を要し、残留溶媒を完全に除去するのが比較的困難であるなどの問題点を有している。すなわち、医薬品原料については溶媒の種類に応じて残存限度量が決められており、トルエンについては890ppm以下とすることが求められているが、 γ 型結晶はこの点で問題がある。

一方、 α 型結晶は、 β 型結晶のような工業的製造の面での問題点もなく、容易に、大量に、一定の結晶を製造することができ、しかも、 γ 型結晶のような残留溶媒の問題もなく、工業的製造および品質の点でも経口用固形医薬用結晶として最も好適である。

従って、 α 型結晶のKMD-3213を有効成分として含有させることにより、活性成分の含有量が一定であり、安定な、高品質の排尿障害治療用経口用

25 固形医薬を、低コストで製造することが出来る。

上記のとおり、KMD-3213の β 型および γ 型結晶は、いずれも吸湿性や安定性においては α 型結晶と殆ど大差がない。それ故、残留溶媒を始めその品質上許容できる範囲内であれば、 β 型結晶または γ 型結晶或いはそれらの混

合物も経口用固形医薬の有効成分として併用することができ、本発明の排尿障害治療用経口用固形医薬においては、有効成分として α 型結晶以外の結晶が混在していても全く問題はなく、 α 型結晶とその他の結晶との混合物も本発明の経口用固形医薬の活性成分として使用することが出来る。

- 5 本発明の経口用固形医薬は、通常の調剤学的手法により製造できる。例えば、カプセル剤は、水に、KMD-3213の α 型結晶または α 型結晶とその他の結晶との混合物と賦形薬、例えばD-マンニトールまたは乳糖を加え、練合、篩過、乾燥して顆粒を製し、これに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、適当なカプセルに充填して製造する。
- 10 また、錠剤は、上記カプセル剤の製造における場合と同様にして顆粒を製し、これに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、一般的な方法により打錠し、適当なコーティング剤でコーティングして製造する。

- 本発明の前記式(I)で表されるKMD-3213は光に対しては比較的不安定で、保存方法によっては経時的に活性成分の含有量が減少する。従って、
- 15 カプセル剤または錠剤においては、遮光性カプセルに充填されたカプセル剤または遮光性のコーティング剤でコーティングされた錠剤が好ましい。遮光性カプセルまたは遮光性のコーティング剤としては、酸化チタンを配合したカプセルまたは酸化チタンを配合したコーティング剤が最も好適である。

- これまで、前記式(I)で表されるインドリン化合物またはその薬理学的に
- 20 許容される塩若しくはそれらの薬理学的に許容される溶媒物およびそれを有効成分として含有する医薬品組成物については、例えば、上記文献1または上記文献2に、一般的な製剤の例示がなされ、一般的なあるいは公知の方法で製造できると記載されているだけである。

- 前記のとおり、本発明の経口用固形医薬において活性成分として含有される
- 25 前記式(I)のKMD-3213の結晶多形については全く検討されておらず、どのような結晶形が存在するのか、どのようにして製造することができるのか、どのような特性を有するのか等について全く記載されていない。さらに、本発明の前記式(I)で表されるインドリン化合物の各結晶形を活性成分として含

有する経口用固形医薬については全く報告も示唆もされていない。

本発明の経口用固形医薬において活性成分として含有される、前記式 (I) で表される KMD-3213 は公知の化合物であり、例えば、上記文献 1 記載の方法により製造することができる。

- 5 本発明の前記式 (I) で表される KMD-3213 は、 α_1 -AR 遮断作用を有し、しかも血圧に対する影響が少なく、前立腺肥大症等に起因する排尿障害の治療剤として極めて有用な化合物である。また、本発明の前記式 (I) で表される KMD-3213 は、前立腺肥大症の他に、尿道狭窄、尿道結石や前立腺ガンなどの尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害、およびその何れにも該当しない、膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、不安定膀胱などの尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害の治療剤として期待できる。
- 10 排尿支配神経の異常に伴う排尿障害とは、脳血管障害や脳腫瘍などの脳障害、脊髄損傷などの脊髄障害、糖尿病、腰部脊椎管狭窄症などの末梢神経障害などによる尿道または膀胱の支配神経の不調によって生じる排尿障害であり、男女共通に生じ、神経因性膀胱と総称される。
- 15 また、尿道の器質的障害および排尿支配神経の異常がなく、尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害とは、上記の膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、不安定膀胱のほか、排尿困難症、膀胱頸部閉塞症、尿道症候群、排尿筋一括約筋協調不全、慢性膀胱炎、前立腺痛、ヒンマン (Hinman) 症候群、ファウラー症候群、
- 20 心因性排尿障害、薬剤性排尿障害、加齢による排尿障害などであり、下部尿路症と総称される。

- 本発明の医薬は前記したように、活性成分の含有量の精度が高く、しかも溶出特性に優れており、本発明の前記式 (I) で表される KMD-3213 の作用を効果的に発揮させることができる。従って、本発明の医薬は、尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害の前立腺肥大症、尿道狭窄、尿道結石や前立腺ガン、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害の神経因性膀胱または、尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害の下部尿路症の治療剤として極めて有用である。
- 25 本発明の上記医薬を実際の治療に使用する場合、活性成分の投与量は、患者

の性別、年齢、体重、疾患の程度等によって適宜決定されるが、概ね成人1日あたり、1～50mg、好ましくは4～20mgの範囲で投与する。

- 本発明の医薬には、活性成分として、上記式(I)で表されるKMD-3213の他に、さらにKMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を含有させてもよい。

- 本発明の医薬はさらに、KMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬と組み合わせて使用してもよい。本発明において、活性成分としてKMD-3213の経口用固形医薬用結晶を含む医薬とKMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせることでなる排尿障害治療用医薬とは、活性成分としてKMD-3213を含有する医薬であって、KMD-3213以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも1種を活性成分として含有する医薬と組み合わせて使用できるように調製された排尿障害治療用医薬およびその組み合わせによりなるキット医薬を意味する。

- このような場合、活性成分として含有させる上記式(I)で表されるKMD-3213および上記式(I)で表されるインドリン化合物以外の α_1 -AR遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の使用量を適宜低減してもよい。

25 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および比較例によりさらに詳細に説明する。

実施例1

α型結晶の製造

- KMD-3213の粗結晶1gに酢酸エチル3mLを加え、加温して溶解し、不溶物を除去した後、室温で放置した。結晶が析出し終わった後、酢酸エチル10mLを加え、ろ取し、50℃で16時間減圧乾燥してα型結晶930mgを得た。

実施例2

β型結晶の製造

- KMD-3213の粗結晶1gにメタノール0.4mLを加え、加温して溶解し、不溶物を除去した後、石油エーテル20mLを加え、激しく振とうした。析出結晶をろ取し、50℃で16時間減圧乾燥してβ型結晶930mgを得た。

実施例3

γ型結晶の製造

- KMD-3213の粗結晶1gにトルエン4mLを加え、加温して溶解し、不溶物を除去した後、室温で放置した。結晶が析出し終わった後、トルエン10mLを加え、ろ取し、50℃で16時間減圧乾燥してγ型結晶970mgを得た。

試験例1

安定性試験

- 実施例1～3の結晶および結晶をジオキサンに溶解、凍結乾燥して得た非晶質形について、下記条件でそれぞれ放置し、外観および純度を測定した。なお、外観は肉眼により色および性状を確認した。純度は、下記測定条件による液体クロマトグラフ法を用い、面積百分率法により純度を測定した。

放置条件：

- 条件1：温度40℃恒温器中放置、28日
条件2：温度60℃恒温器中放置、28日
条件3：温度80℃恒温器中放置、25日
条件4：温度40℃、相対湿度75%恒温恒湿器中放置、28日

液体クロマトグラフィー測定条件：

検出器：紫外線吸光度計（測定波長：225 nm）

カラム：Inertsil ODS-3（GLサイエンス、5 μ m、4.6 mm \times 25 cm）

カラム温度：約25℃

- 5 移動相：リン酸二水素ナトリウム3.9 gに、希リン酸水溶液（1→20）2.5 mLを正確に加え、これに水を加えて正確に1000 mLにした。この溶液とアセトニトリルを5：2の割合で混合した液。

流量：1.0 mL/分

結果は表1に示すとおり、 α 型結晶は純度および外観いずれの面でも極めて

- 10 安定であった。

[表1]

結晶多形 項目	α 型		β 型		γ 型		非晶質形	
	外観	純度(%)	外観	純度(%)	外観	純度(%)	外観	純度(%)
初値	白色粉末	99.90	微黄色粉末	99.83	微黄色粉末	99.88	白色粉末	99.79
放置条件1	白色粉末	99.84	微黄色粉末	93.73	微黄色粉末	99.85	白色粉末	99.66
放置条件2	白色粉末	99.84	微黄色粉末	92.67	微黄色粉末	99.84	微黄色粉末	99.56
放置条件3	微黄色粉末	99.58	淡褐色粉末	98.42	微黄色粉末	99.84	淡褐色粉末	98.53
放置条件4	白色粉末	99.95	微黄色粉末	99.69	微黄色粉末	99.95	白色粉末	99.71

試験例2

吸湿性試験

- 15 試験例1と同様に、実施例1～3の結晶および非晶質形を用い、それぞれ約1 gを秤量し、サンプル瓶に入れ、ふたを開放した状態で、下記条件の恒温恒湿器中で放置し、重量変化を測定した。

放置条件：

条件1：温度25℃、相対湿度60%恒温恒湿器中放置、3日

- 20 条件2：温度40℃、相対湿度75%恒温恒湿器中放置、3日

結果は表2に示すとおり、非晶質形に比べ、各結晶形とも殆ど吸湿性を示さず、安定であった。

[表2]

カプセル剤 3

処方:

	α 型KMD-3213	2.0g
	D-マンニトール	134.4g
5	部分 α 化デンプン (PCS)	26.0g
	部分 α 化デンプン (スターチ1500)	9.0g
	ステアリン酸マグネシウム	0.9g
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.8g
	上記処方に従い、常法により、1カプセル中2.0mgのKMD-3213	

- 10 を含有するカプセル剤を1000個製する。

実施例7

カプセル剤 4

処方:

	α 型KMD-3213	2.0g
15	D-マンニトール	134.4g
	部分 α 化デンプン (PCS)	26.0g
	部分 α 化デンプン (スターチ1500)	9.0g
	ステアリン酸マグネシウム	1.8g
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.8g
20	上記処方に従い、常法により、1カプセル中2.0mgのKMD-3213	

を含有するカプセル剤を1000個製する。

実施例8

カプセル剤 5

処方:

25	α 型KMD-3213	4.0g
	D-マンニトール	132.4g
	部分 α 化デンプン (PCS)	26.0g
	部分 α 化デンプン (スターチ1500)	9.0g

ステアリン酸マグネシウム 1.8 g

ラウリル硫酸ナトリウム 1.8 g

上記処方に従い、常法により、1カプセル中4.0mgのKMD-3213を含有するカプセル剤を1000個製する。

5 実施例 9

錠剤

処方：

α 型KMD-3213 4.0 g

D-マンニトール 117.0 g

10 コーンスターチ 7.0 g

L-HPC 7.0 g

HPC-SL 4.0 g

ステアリン酸マグネシウム 1.0 g

上記処方に従い、常法により、1錠中4.0mgのKMD-3213を含有

15 する錠剤を1000個製する。

産業上の利用可能性

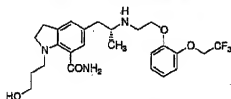
- 本発明の前記式(I)で表されるKMD-3213の α 型、 β 型および γ 型結晶はいずれも吸湿性が低く、安定性も良好であり、特に、 α 型結晶は安定性が極めて良好であり、しかも工業的製造の面での問題点もなく、容易に、大量に、一定の結晶を製造することができ、経口用固形医薬用結晶として最も好適である。また、 α 型、 β 型および γ 型結晶は、安定性の外観の点以外、吸湿性および安定性の純度低下において殆ど差がないため、 α 型結晶とその他の結晶との混合物も本発明の経口用固形医薬の活性成分として使用することが出来る。
- 25 従って、本発明の前記式(I)で表されるKMD-3213の α 型、或いは α 型とその他の結晶との混合物を有効成分として含有させる事により、極めて優れた、排尿障害治療用経口用固形医薬を製造する事ができる。

特に、本発明の前記式(I)で表されるKMD-3213の α 型結晶を活性

成分として含有する経口用固形医薬は、活性成分の含有量が一定であり、また、安定性にすぐれており、保存における含有量低下も少なく極めて優れた排尿障害治療用経口用固形医薬である。

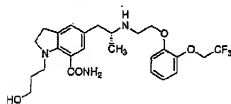
請求の範囲

1. 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ が $5.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ および $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ の主要ピークにより特徴づけられる、式



で表されるインドリン化合物の経口用固形医薬用結晶。

2. 活性成分として、請求項1記載の結晶を含有する排尿障害治療用経口用固形医薬。
3. 活性成分として、さらに、式

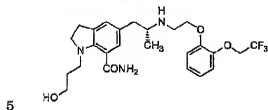


- で表されるインドリン化合物以外の α_1 -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、性ホルモン薬、抗不安薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれた少なくとも1種を含有することを特徴とする、請求項2記載の医薬。
4. 剤型がカプセル剤または錠剤である、請求項2または3記載の医薬。
5. 遮光性カプセルに充填されたカプセル剤または遮光性のコーティング剤でコーティングされた錠剤である、請求項4記載の医薬。
- 20 6. 遮光性カプセルが酸化チタンを配合したカプセルである、請求項5記載

の医薬。

7. 遮光性のコーティング剤が酸化チタンを配合したコーティング剤である、請求項 5 記載の医薬。

8. 請求項 2 記載の医薬と、式



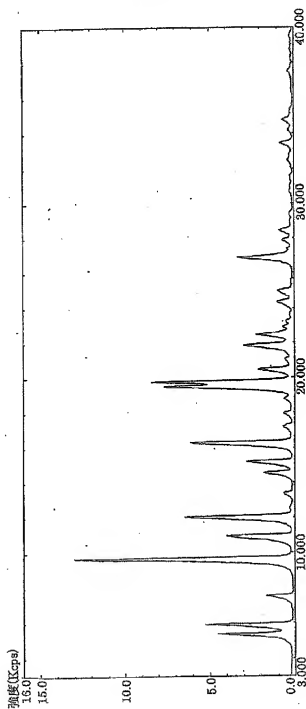
で表されるインドリン化合物以外の α_1 -アドレナリン受容体遮断薬、抗コリン薬、抗炎症薬および抗菌薬の群から選ばれる少なくとも 1 種を活性成分として含有する医薬とを組み合わせるなる排尿障害治療用医薬。

9. 排尿障害が尿道の器質的閉塞に伴う排尿障害、排尿支配神経の異常に伴う排尿障害または尿道の機能的閉塞に伴う排尿障害に起因するものである、請求項 2～8 の何れかに記載の医薬。

10. 排尿障害が前立腺肥大症、尿道狭窄、尿道結石や前立腺ガン、神経因性膀胱または下部尿路症に起因するものである、請求項 2～8 の何れかに記載の医薬。

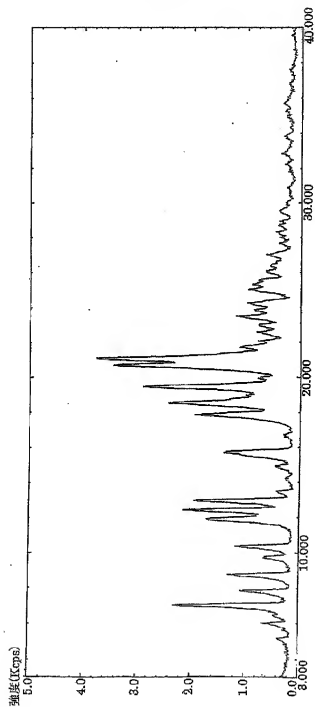
1/3

第1図



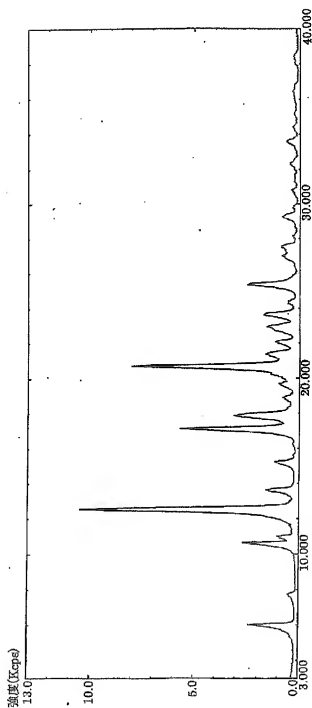
2 / 3

第2図



3 / 3

第 3 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D209/08, A61K31/404, 9/20, 9/48, 47/02, 45/00,
A61F13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D209/08, A61K31/404, 9/20, 9/48, 47/02, 45/00,
A61F13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 7-330726 A (KISSEI PHARM. CO., LTD.), 19 December, 1995 (19.12.95), Referential example 30 (Family: none)	1-10
Y	JP 2000-247998 A (KISSEI PHARM. CO., LTD.), 12 September, 2000 (12.09.00), (Family: none)	1-10
Y	WO 99/15202 A1 (KISSEI PHARM. CO., LTD.), 01 April, 1999 (01.04.99), & AU 9890959 A	1-10
P, A	JP 2002-265444 A (KISSEI PHARM. CO., LTD.), 18 September, 2002 (18.09.02), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"P" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 October, 2003 (28.10.03)Date of mailing of the international search report
11 November, 2003 (11.11.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D209/08, A61K31/404, 9/20, 9/48, 47/02, 45/00, A61P13/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D209/08, A61K31/404, 9/20, 9/48, 47/02, 45/00, A61P13/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-330726 A (KISSEI PHARM. CO., LTD.) 1995. 12. 19 参考例30 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP 2000-247998 A (KISSEI PHARM. CO., LTD.) 2000. 09. 12 (ファミリーなし)	1-10
Y	WO 99/15202 A1 (KISSEI PHARM. CO., LTD.) 1999. 04. 01 & AU 9890959 A	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日以前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	28. 10. 03	国際調査報告の発送日 11.11.03
国際調査機関の名称及びて先 日本国特許庁 (ISA/JPP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (指図のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	JP 2002-265444 A (KISSEI PHARM. CO.; LTD.) 2002.09.18 (ファミリーなし)	1-10